Ueber

die chemische Reizung des Flimmerepithels.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

in der

Medicin, Chirurgie und Geburtshilfe

unter dem Präsidium von

Dr. P. Grützner,

o. ö. Professor der Physiologie und Vorstand des physiologischen Instituts zu Tübingen

der

medicinischen Facultät in Tübingen

vorgelegt von

Gustav Weinland,
approb. Arzt aus Hohen-Wittlingen.

Bonn, 1894.

Separat-Abdruck aus dem Archiv für die ges. Physiologie Bd. 57.

Verlag von Emil Strauss.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552309_0058

A. Geschichtliche Vorbemerkungen.

Nach der ersten Beobachtung der Flimmerbewegung auf der Kiemenschleimhaut der Miesmuschel durch Antonius de Heyde im Jahr 1683 wurde dieselbe bei den niederen Pflanzen und beinahe in allen Klassen des Thierreichs aufgefunden, bei den Thieren, mit Ausnahme der niedersten, gebunden an besondere Zellen, die sogenannten Flimmerzellen, welche meist flächenartig vereinigt, das Flimmerepithel bilden. Wegen seiner grossen Verbreitung und seiner bedeutenden motorischen Leistungsfähigkeit bot dasselbe schon seit vielen Jahrzehnten Veranlassung zu Untersuchungen, welche einerseits den feineren Bau, andererseits die Thätigkeit desselben zum Gegenstand hatten.

Einen Beitrag zur Physiologie des Flimmerepithels soll auch vorliegende Arbeit bilden, welche vergangenen Winter in dem physiologischen Institut zu Tübingen auf Veranlassung von Herrn Professor Grützner von mir ausgeführt wurde[1]).

Da das Flimmerepithel die Eigenschaft besitzt, nach der Trennung vom Gesammtorganismus oder nach dessen Tode unter einigermassen günstigen Bedingungen mehrere Tage lang — Purkinje und Valentin[2]) sahen in der Speiseröhre einer Schild-

---

1) Bereits im Sommersemester 1893 hatten sich auch die Studirenden der Medizin R. Rohrbach und G. Vogel unter Leitung von Herrn Professor Grützner mit demselben Thema beschäftigt. Auf die nicht veröffentlichten Resultate ihrer Untersuchungen, die ich erst nach Beendigung der vorliegenden Arbeit erfuhr, werde ich unten gelegentlich zurückkommen.

2) Wagner's Handwörterbuch der Physiol. Bd. 1. S. 510. 1842.

kröte noch 15 Tage nach dem Tode Flimmerbewegung — seine Thätigkeit fortzusetzen, so ist es besonders interessant, zu untersuchen, welche äusseren Umstände geeignet sind, diese Lebensäusserung zu erhalten oder sie zu vernichten.

Die grosse Selbständigkeit des Flimmerepithels kennzeichnet sich besonders auch dadurch, dass das Nervensystem wenigstens bei den von uns untersuchten Objekten keinen Einfluss auf dasselbe hat; es bieten sich also bei Versuchen am Flimmerepithel einfachere Verhältnisse dar, als bei solchen an Muskeln oder gar an Nerven, welche nach dem Tode des Thieres sonst in ähnlich deutlicher Weise das Vorhandensein und die Intensität der Lebenserscheinungen erkennen lassen.

Nachdem die Flimmerbewegung bei vielen niederen Thieren, besonders Infusorien, beobachtet worden war, untersuchten zuerst Purkinje und Valentin[1]) das Flimmerphänomen in seinen verschiedenen Beziehungen. Sie wiesen das Flimmerepithel auch in der Luftröhre und den weiblichen inneren Geschlechtsorganen der Säugethiere, Vögel und Reptilien nach, untersuchten die Einwirkung der Wärme, Kälte, Elektrizität und des Lichts und, was uns hier besonders interessirt, auch die von vielen und verschiedenartigen chemischen Stoffen und Mixturen. Keines von allen den angewendeten Reagentien wirkte auf das Epithel bei einer Verdünnung mit Wasser von 1 : 100000. Bei einer solchen von 1 : 10000 waren dagegen wirksam und hemmten die Bewegung: Essigsäure, Ammoniak und Chlorspiessglanz, bei einer von 1 : 1000 Chlorwasserstoffsäure, Salpetersäure, Höllenstein, Brechweinstein. Bei einer von 1 : 100 Benzoesäure, Kleesäure, Holzessigsäure, verdünnte Schwefelsäure der preussischen Pharmakopoe, Schwefeläther, schwefelsaures Eisenoxyd, doppelt kohlensaures Kali, Jodkalium, weinsaures Kali, schwefelsaures Zink und Zucker. Ausserordentlich wenig wirksam erwiesen sich dagegen folgende Stoffe, die erst in einer Lösung von 1 : 10 schädigen, nämlich Alkohol, Kalialaun, Chlorammonium, Kalkwasser, Chlorbaryum, schwefelsaure Lösung

---

1) Purkinje et Valentin, De phaenomeno generali et fundamentali motus vibratorii continui in membranis cum externis tum internis animalium plurimorum et superiorum et inferiorum ordinum obvio. Commentatio physiologica, Vratislaviae 1835 und Valentin, in Wagner's Handwörterbuch der Physiologie. Bd. 1. S. 484.

von schwefelsaurem Chinin, Kirschlorbeerwasser, Bromkalium, Cyankalium, einfach schwefelsaures Kali, Mixtura camphorata, Chlornatrium, empyreumatisches Oel und essigsaures Bleioxyd. So gut wie gar nicht oder erst in ganz gesättigten Lösungen wirkten essigsaures Morphin und salzsaures Veratrin.

Besonders beachtenswerth scheint mir in diesen Untersuchungen einmal die ungemein starke Wirkung der Säuren und Alkalien und die verhältnissmässig geringe, fast verschwindende von sonst überaus giftigen Stoffen, wie Cyankalium, Morphin und Veratrin.

Die Art und Weise der Einwirkung ist nicht näher beschrieben. Die Angaben dieser Forscher gelten aber wohl nur für die Flimmerhaare von Süsswassermuscheln und es ist bekannt, dass die Resistenz der Flimmerhaare gegen chemische Agentien sehr verschieden ist, je nach der Umgebung, in welcher sie sich normaler Weise befinden. Während z. B. die Flimmerhaare des Menschen im alkalischen Sekret der Schleimhäute sich bewegen, sind die an der Oberfläche des Körpers befindlichen Wimpern bei Süsswasserthieren von beinahe kochsalzfreiem Wasser, die der Meerbewohner von stark salzhaltigem Wasser umspült; darauf hat besonders Sharpey[1]) aufmerksam gemacht und nachgewiesen, dass dieselben chemischen Agentien auf die Flimmerhaare verschiedener Thiere sehr verschieden wirken. So bringt z. B. reines Wasser die Cilien von Meerthieren fast augenblicklich zum Quellen und zur Auflösung.

Ein weiterer Schritt in der Erkenntniss der Eigenthümlichkeiten bei der Funktion der Wimperzellen wurde von Virchow[2]) 1854 gethan. Er beobachtete, dass concentrirte Kali- und Natronlauge die schwächer gewordene Bewegung der Flimmerhaare stark beschleunigen können.

Dann fand Kölliker[3]) 1856, dass Chlornatrium in fünfprocentiger Lösung die Bewegung der Cilien beim Frosch aufhebt, während dies in einprocentiger nicht der Fall ist. Die durch fünf-

---

1) Todd, Cyclop. of Anat. and Physiol. Vol. I. 1835.

2) Virchow's Archiv, Ueber die Erregbarkeit der Flimmerzellen. Bd. VI. 1854.

3) Physiolog. Studien über die Samenflüssigkeit. Zeitschr. f. wissensch. Zoologie. Bd. VII. 1856.

procentige Lösung erloschene Thätigkeit lässt sich aber durch Zusatz von Wasser wieder hervorrufen.

Weiter zeigte Claude Bernard 1864 den betäubenden Einfluss von Aether und die Aufhebung des durch Säureeinwirkung entstandenen Stillstandes mit Hilfe von Alkalien, Kühne[1]) unter Anderem die Nothwendigkeit des Sauerstoffs bei ihrer Thätigkeit und Roth[2]) im Anschluss an die eben angeführte Beobachtung Kölliker's, dass durch Concentrationsänderung der umgebenden Flüssigkeit das Flimmerepithel wieder belebt werden könne.

Eine Arbeit von A. v. Stuart[3]) aus dem Jahre 1867 ist deshalb für uns von Interesse, weil er einmal die Zeiten angiebt, innerhalb welcher zehnprocentige Essigsäure und einige andere Säuren die Flimmerbewegung zum Stehen bringen und ausserdem von Natronlauge sagt, dass sie auf die verschiedenen Formen der Flimmerbewegung viel intensiver einwirkt, als Kalilauge.

In sehr ausführlicher und umfassender Weise beschäftigte sich im Jahre 1868 Th. W. Engelmann[4]) mit dem mikroskopischen Bau und der Thätigkeit der Flimmerzellen. Er machte sich zur Aufgabe, in möglichst weitem Umfang „die Bedingungen zu untersuchen, unter welchen die Flimmerbewegung zu Stande kommt und die Veränderungen zu ermitteln, welche dieselbe bei Aenderung dieser Bedingungen erleidet". Er stellte seine Versuche an Flimmerzellen von Wirbelthieren und von Wirbellosen, sowie an Spermatozoen an. Dabei betrachtete er in erster Linie den Einfluss verschiedener Gruppen chemischer Agentien. In der Erhaltung des normalen Quellungszustandes der Cilien sieht er die „wichtigsten mechanischen Bedingungen" für das Zustandekommen der Flimmerbewegung und glaubt, dass neutrale Salzlösungen einen,

---

1) Ueber den Einfluss der Gase u. s. w. Archiv für mikr. Anatomie. 1866. S. 372.

2) Roth, Virchow's Archiv, Bd. XXXVII. 1867. Ueber einige Beziehungen des Flimmerepithels zum contractilen Protoplasma.

3) A. v. Stuart, Ueber die Flimmerbewegung. Inaug.-Diss. Dorpat 1867.

4) Th. W. Engelmann, Ueber die Flimmerbewegung. Leipzig. 1868. Eine weitere Abhandlung von Engelmann aus dem Jahre 1880 (Zur Anatomie und Physiologie der Flimmerzellen, dieses Archiv, Bd. XXIII) behandelt im Wesentlichen die feinere Struktur der Flimmerzellen und die Verbindung der Cilien mit denselben.

für jedes Salz verschiedenen, vom endosmotischen Aequivalent abhängigen Concentrationsgrad besitzen, bei welchem weder Quellung noch Schrumpfung eintritt und demnach die mechanischen Bedingungen für die Flimmerbewegung erhalten bleiben. Der Wasserstillstand, d. h. der durch Einwirkung von destillirtem Wasser entstandene Stillstand, kann durch wasserentziehende Stoffe, Lösungen von Chlornatrium, Zucker, Glycerin etc. aufgehoben werden.

Der Kochsalzstillstand kann durch Wasser, aber auch durch Dämpfe von Säuren, Kohlensäure, Essigsäure, Salzsäure, ebenso von Aether, Alkohol u. a. beseitigt werden.

Der Säurestillstand weicht natürlich innerhalb gewisser Grenzen dem Zusatz von Alkalien; Alkalistillstand dem von Säuren. Kali wirkte stärker als Natron.

Aether, Alkohol, Schwefelkohlenstoff beschleunigen unter gewissen Bedingungen die Bewegung. Haben sie einige Zeit eingewirkt, so lähmen sie dieselbe. Dieser Stillstand kann manchmal durch Zufuhr frischer Luft aufgehoben werden.

Versuche mit Veratrin, Curare, Strychnin, Atropin, Calabarextract zeigten, dass diese sonst so stark wirkenden Stoffe auf die Flimmerzellen nicht giftig wirken. Die Salze der Alkaloide verhalten sich, nach Engelmann, wie andere Salze, „Reaktion und Concentration bestimmen den Erfolg".

Luchsinger[1]) beobachtete, dass verschiedene Stoffe (Chloral, kohlensaures Kali, weinsaures Kupferoxyd-Natron) auf das Flimmerepithel bei höherer Temperatur viel energischer einwirken, als bei gewöhnlicher Temperatur.

Indem ich, was die Thätigkeit des Flimmerepithels und das Zusammenwirken der einzelnen Cilien betrifft, auf die Arbeiten von Grützner[2]), Just[3]), Kraft[4]) und Verworn[5]) aufmerksam

---

1) Luchsinger, Thermisch-toxicologische Untersuchungen. Leipzig. Gratulationsschrift für Valentin.

2) Grützner, Zur Physiologie des Flimmerepithels. Physiologische Studien. Leipzig. Gratulationsschrift für Valentin.

3) Just, Breslauer ärztliche Zeitschrift. Bd. 7. 1885.

4) Kraft, Zur Physiologie des Flimmerepithels bei Wirbelthieren. In.-Diss. Strassburg. 1891 und dieses Archiv. Bd. 47. S. 196.

5) Verworn, dieses Archiv. Bd. 48. 1891. S. 149. In seiner interessanten Untersuchung über die Physiologie der Flimmerbewegung kommt Verworn zu einer anderen Auffassung betreffend die coordinatorische

mache, schliesse ich mich in der folgenden Arbeit betreffs der Dosirung der verschiedenen chemischen Stoffe ganz an die Auseinandersetzungen und Methoden von Grützner[1]) an, welcher bei der Untersuchung verwandter chemischer Agentien in ihrer Wirkung auf den motorischen Nerven oder auf irgend welche Organe des Körpers nur die Anwendung äquimolekularer Lösungen für zulässig erachtet, d. h. solcher Lösungen, welche gleich viel Moleküle der Substanz im Liter des Lösungsmittels enthalten.

Aus den oben erwähnten Aeusserungen Engelmann's geht hervor, dass derselbe die Wirkung neutraler Salze auf das Flimmerepithel im Wesentlichen abhängig glaubt von ihrem endosmotischen Aequivalent. Nun ist aber, wie de Vries[2]) und Hamburger[3]) wahrscheinlich gemacht haben, bei äquimolekularen Lösungen das endosmotische Aequivalent dasselbe. Es würde sich also nach Engelmann eine gleich starke Wirkung äquimolekularer Lösungen solcher Salze erwarten lassen. Dies trifft für das Flimmerepithel nach meinen Versuchen ebensowenig zu, wie es nach den Grützner'schen Versuchen für den motorischen Nerven zutrifft. Vielmehr machen sich hier wie dort bei den verschiedenen Salzen noch specifische Wirkungen geltend, welche die durch die oft unbedeutenden, im Uebrigen gleichartigen Aenderungen des Wassergehaltes bedingten, bei Weitem übertreffen.

B. Eigene Versuche.

Als Versuchsobjekte dienten ausschliesslich die Rachen- und Oesophagusschleimhaut von Rana temporaria und esculenta; den meist frisch getödteten Thieren wurden Stückchen von der Grösse

---

Thätigkeit der einzelnen Cilien, als Grützner und seine Schüler. Herr Prof. Grützner aber macht mich darauf aufmerksam, dass die von Verworn an dem ganz besonders differenzirten Epithel der Ctenophoren beobachteten Erscheinungen wohl nicht auf alle Flimmerepithelzellen übertragen werden dürfen.

1) Grützner, Ueber chemische Reizung von motorischen Nerven. Dieses Archiv. Bd. 53. 1892; ferner: Deutsche medicinische Wochenschrift. 1893. Nr. 52.

2) Pringsheim's Jahrbücher für wissensch. Botanik. Bd. 14. S. 427.

3) Du Bois Reymond's Archiv für Physiol. 1886. S. 476 und 1887. S. 31.

einiger Quadratmillimeter entnommen. Um die Flimmerbewegung dem Rande des Präparats entlang gut beobachten zu können, schnitt ich schmale Streifen in der Längsrichtung des Thieres aus, in der ja auch die Flimmerbewegung vor sich geht. Da das Epithel verschiedener Individuen und verschiedener Stellen der Schleimhaut desselben Individuums sich als sehr verschieden resistent erwies, so wurden immer nur benachbarte Epithelstückchen desselben Thieres mit einander verglichen; und zwar war die Beobachtung der einer Versuchsreihe angehörigen Stückchen eine möglichst gleichzeitige, d. h. die Flimmerhautpräparate in den verschiedenen Lösungen wurden mit einander hergestellt und immer abwechslungsweise mit einander verglichen.

Ehe ich das Objekt in die betreffende Flüssigkeit brachte, untersuchte ich stets die Lebhaftigkeit der Bewegung in einer kleinen Menge 0,6 prozentiger Chlornatriumlösung und nur solche Stückchen, welche lebhafte Bewegung zeigten, wurden verwandt.

Um eine möglichst grosse Menge von der auf ihre Wirkung zu prüfenden Lösung mit dem Objekt in Berührung zu bringen, benutzte ich ausgeschliffene Objektträger mit tiefer Ringfurche um die flache Aushöhlung. Mit Hülfe dieser Objektträger liess es sich auch vermeiden, dass auf das Objekt durch das Deckgläschen ein Druck ausgeübt wurde.

Wo immer sich die Beobachtung über mehr als einige Minuten erstreckte, umgab ich den Rand des Deckglases mit Paraffinum liquidum, so dass eine Verdunstung ausgeschlossen war[1]). Vor Zusatz der bestimmten Lösung wurde die physiologische (0,6 %) Kochsalzlösung so gut als irgend möglich vom Objekt entfernt und der Objektträger trocken gewischt, nicht etwa nur die eine Lösung mittelst Fliesspapiers aus- und die andere eingesaugt. Die Objekte befanden sich also während der ganzen Zeit der Beobachtung durchweg in nahezu gleichen und bedeutenden Flüssigkeitsmengen von genau bestimmter und überall gleicher Concentration.

Es war bei dieser Versuchsweise nicht möglich, die Objekte vor Verlauf von etwa 20 Secunden unter dem Mikroskop zu betrach-

---

1) Diese Manipulation ist viel schneller, einfacher und leichter auszuführen, als die gewöhnlich geübten mit erhitztem Wachs, Vaselin etc. Ausserdem fallen auf diese Weise alle etwa störenden mechanischen und thermischen Reizungen weg.

ten. Dies schien aber auch nicht erforderlich; denn Veränderungen der Thätigkeit des Flimmerepithels, welche in so kurzer Zeit vor sich gehen, entziehen sich von selbst schon der genauen vergleichenden Beobachtung. Ausserdem genügt es auch nicht, eine einzelne Stelle ins Auge zu fassen und deren Thätigkeit zu kontroliren; denn die verschiedenen Theile eines und desselben Stückchens werden oft ziemlich verschieden beeinflusst, so dass es nothwendig ist, sich ein Gesammtbild der Thätigkeit zu construiren. Die verschieden starke Einwirkung an den verschiedenen Stellen ein und desselben Präparats hat wohl hauptsächlich ihren Grund in der Bedeckung einzelner Stellen mit kleinen Mengen Schleim. Auch in kleinen Buchten zeigte sich meist die Bewegung etwas anders, als an mehr exponirten Stellen; am frühesten fand ich immer die Einwirkung auf isolirte Zellen, welche neben dem Objekt lagen.

Das Hauptaugenmerk richtete ich darauf, wie Flimmerepithel, welches in normaler Thätigkeit sich befindet, auf einen gewissen chemischen Reiz reagirt, ob die Thätigkeit lebhafter oder schwächer wird, und innerhalb welcher Zeit sie unter Umständen ganz aufhört. Weniger befasste ich mich damit, zu untersuchen, wie die durch irgend welche Einflüsse bereits abgeschwächte Bewegung durch Zusatz von Chemikalien weiter verändert wird.

Bei der Beobachtung der Flimmerbewegung selbst habe ich, wenn die Bewegung der einzelnen Wimpern eine sehr schnelle war und sich demzufolge der unmittelbaren Wahrnehmung entzog, einen Maassstab für dieselbe in der Schnelligkeit der durch sie erzeugten Flüssigkeitsströmung gesucht, welche Engelmann die „Stärke der Flimmerbewegung“ genannt hat. Im andern Fall, wenn die Bewegung der einzelnen Cilien nachgelassen hatte und deutlich beobachtet werden konnte, war mein Maassstab die Frequenz, Art und Amplitude der Schwingungen. So liessen sich noch Grade der Flimmerthätigkeit in Vergleich ziehen, bei welchen die Strömung längst aufgehört hatte.

Die chemischen Agentien wurden zum Theil in Wasser, zum Theil aus später zu erwähnenden Gründen in Kochsalzlösung aufgelöst. Als Einheit der Concentration wählte ich diejenige, bei welcher ein Molekül der Substanz im Liter enthalten ist; dabei ist das Molekulargewicht in Grammen ausgedrückt. Es enthält also z. B. die einmolekülige Kochsalzlösung 35,5 (Cl) + 23 (Na) = 58,5 (NaCl) gr im Liter. Nur solche Stoffe, welche eine gewisse chemische

Verwandtschaft besitzen, z. B. Chlor-, Brom-, Jod-, Fluornatrium verglich ich unter einander. Bei derselben Gruppe wurde natürlich immer dieselbe Concentration, d. h. in Molekülen ausgedrückt, angewandt. Wirkte die Lösung von einem Molekül im Liter zu stark, so dass die Beobachtung nicht mehr genau angestellt werden konnte, so wurde eine solche von ein halb, ein zehntel, ein hundertstel u. s. w. Molekül genommen.

Wenn nöthig, wurde durch Titration der Gehalt der Flüssigkeiten an den wirksamen Stoffen sicher gestellt. Alle Versuche geschahen bei mittlerer Stubentemperatur von etwa 17° C.

Die zu den Versuchen gezeichneten Curven sind in der Weise hergestellt, dass auf der Abscisse die Zeit in Minuten, auf der Ordinate die mittlere Grösse der von mir in Zahlen geschätzten Thätigkeit des gesammten Flimmerepithels aufgetragen wurde. Die Höhe von 30 Millimetern über der Abscisse ist als die normale Thätigkeit bei Beginn des Versuchs anzusehen. Was die Genauigkeit dieser Curven betrifft, so ist zu bemerken, dass dieselben selbstverständlich nach mehrfachen Beobachtungen und Aufzeichnungen zusammengestellt sind und nur eine übersichtliche und schematisirte Darstellung der einschlägigen Verhältnisse geben sollen.

I. Die Wirkung der Haloïdsalze.

a) Chlor-, Brom-, Jod-, Fluornatrium je ein halbes Molekül im Liter. Siehe Fig. 1.

Rachenschleimhaut von einem weiblichen mittelgrossen, sehr lebhaften braunen Grasfrosch, der vor 15 Minuten getödtet war.

Chlornatrium. 2,92%.

In den ersten Minuten ist die Flimmerbewegung der normalen gleich, nach 15 Minuten ist sie etwas schwächer, nach 30 Minuten sind zwei Drittel der Flimmerzellen beinahe ruhig, der übrige Theil noch lebhaft, nach 45 Minuten ist noch weniger Leben vorhanden, nach einer Stunde nur noch an einzelnen Stellen Bewegung.

Bromnatrium. 5,14%.

In den ersten drei Minuten bleibt die Bewegung überall erhalten, aber die Strömung verschwindet, die Exkursionen der Wimpern sind stark abgeschwächt; nach fünf Minuten ist das Epithel nur noch stellenweise thätig; nach 25 Minuten finden sich noch vereinzelte Zuckungen, nach 45 Minuten herrscht völlige Ruhe.

Jodnatrium. 7,5 %.

In den ersten zwei Minuten wird die Thätigkeit zusehends schwächer, und am Ende dieser Zeit sieht man nur noch vereinzelte kleine Bewegungen, nach 10 Minuten ist absolute Ruhe eingetreten.

Fluornatrium. 2,1 %.

Nach einer Minute ist jede Bewegung für immer verschwunden.

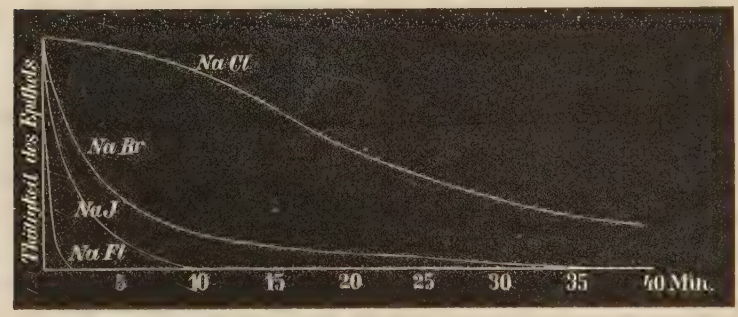

Fig. 1.

Mehrmalige Wiederholungen dieser Versuche ergaben im Wesentlichen dasselbe Resultat, nur waren die Unterschiede zwischen Chlor- und Bromnatrium nicht immer so grosse. Rohrbach und Vogel fanden sogar manchmal keine nennenswerthen Unterschiede in der Wirkung dieser beiden Salze.

Es zeigt sich also, dass äquimolekulare Lösungen dieser vier Salze durchaus nicht dieselbe Wirkung haben, sondern, dass am stärksten schädigt Fluornatrium, dann Jodnatrium, weniger Bromnatrium und am wenigsten Chlornatrium. Die letzten drei Stoffe ordnen sich also hinsichtlich ihrer Schädlichkeit nach der Grösse ihres Molekulargewichtes. Aus der Reihe heraus tritt dagegen das überaus schädliche Fluornatrium mit seinem kleinsten Molekulargewicht.

Ganz ähnliche Ergebnisse konnten auch Rohrbach und Vogel bei ihren Versuchen beobachten. Namentlich fiel auch ihnen die ungemein giftige Wirkung des Fluornatriums auf.

Wie schon oben erwähnt, ist es wahrscheinlich, dass die angewendeten äquimolekularen Lösungen den Flimmerzellen ziemlich gleich viel Wasser entziehen. Ja es ist nach den Beobachtungen von Grützner[1]) nicht unwahrscheinlich, dass die Chloride sogar stärker Wasser anziehend wirken, als die Bromide und diese wieder, wenn auch nicht in demselben Masse, stärker als die

1) l. c. S. 90.

Jodide. Wäre nun, wie Engelmann[1]) für solche neutrale Salze annimmt, die Wasser entziehende Wirkung die Hauptsache, so müsste unter den drei Lösungen die Kochsalzlösung die wirksamste sein. Thatsächlich ist das Umgekehrte der Fall und es entscheidet eben die specifische Wirkung der Salze.

Lösungen von Chlor-, Brom- und Jodnatrium, welche ein Molekül im Liter enthielten (bezw. 5,84; 10,28; 15,0 %), brachten die Bewegung in bezüglich 20 Minuten, 20 Sekunden und 15 Sekunden zur Ruhe; sie sind aber wegen der Kürze der Beobachtungsdauer für unsere Zwecke nicht geeignet. Bei einer Chlornatriumlösung von 2 Molekülen im Liter (11,68 %) war nach 3 Minuten die letzte Bewegung verschwunden, während in einer Kochsalzlösung von 0,6 % (etwa $^1/_{10}$ Molekül im Liter) die Thätigkeit sich durch viele Stunden kaum merklich abschwächte.

b) Chlor-, Brom-, Jodkalium, je ein halbes Molekül im Liter. S. Fig. 2.

Rachenschleimhaut einer weiblichen kurz vorher getödteten Rana temporaria.

Chlorkalium 3,72%.

Die Bewegung ist in den ersten 20 Minuten fast wie die normale, wird dann allmählich schwächer und die Strömung hört auf. Nach einer Stunde ist die Bewegung zwar noch allgemein, aber schwach, nach $^5/_4$ Stunden sehr schwach, aber überall vorhanden.

Bromkalium 5,94%.

Die Thätigkeit nimmt in den ersten 10 Minuten stark ab, auf etwa $^1/_5$ der anfänglichen Höhe, hält sich so noch einige Zeit, um nach etwa 45 Minuten fast ganz zu verschwinden.

Jodkalium 8,30%.

Innerhalb der ersten Minute erhält sich überall lebhafte normale Be-

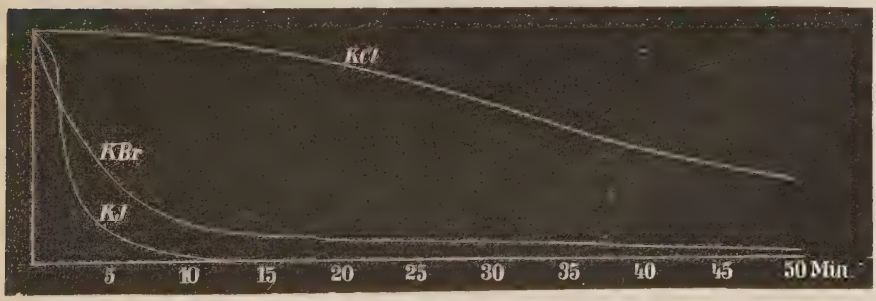

Fig. 2.

1) l. c. S. 33 und S. 60, sowie Hermanns Handbuch der Physiol. Bd. 1. Thl. 1. S. 399.

wegung, in den nächsten vier Minuten starke Abnahme, dann nur noch vereinzelte Zuckungen, nach etwa 15 Minuten vollständige Ruhe.

Es ergiebt sich aus dieser wie aus der vorigen Versuchsreihe deutlich eine immer grösser werdende schädigende Wirkung vom Chlor- zum Brom- zum Jodsalz; die Kurven, welche ich bei Untersuchung der Kalisalze erhielt, verlaufen aber gestreckter, als die bei den Natronsalzen. Erstere wirken also weniger abschwächend.

Dies steht im geraden Gegensatz zur Wirkung auf den motorischen Nerven, für welchen die Kalisalze ausgesprochene Gifte sind.

c) Chlornatrium und Chlorkalium, je ein halbes Molekül im Liter.

Rachenschleimhaut desselben Frosches wie oben.

Chlornatrium 2,92%.

Die Strömung nimmt in den ersten 20 Minuten kaum merklich ab, nach 30 Minuten ist die Bewegung noch allgemein, aber abgeschwächt, die Strömung so gut wie verschwunden; nach 1 Stunde noch schwächere Thätigkeit, theils schon Stillstand. Nach $1\,^3/_4$ Stunden ist die Bewegung sehr schwach, aber noch an vielen Stellen zu beobachten.

Chlorkalium 3,72%.

Im Ganzen besteht in der Wirkung kein grosser Unterschied zwischen diesem Salz und Chlornatrium. Die Bewegung hält sich aber bei Chlorkalium etwas länger auf ihrer anfänglichen Höhe.

d) Bromnatrium und Bromkalium, je ein halbes Molekül im Liter.

Rachenschleimhaut einer kurze Zeit vorher getödteten männlichen Rana temporaria. Das Flimmerepithel ist sehr lebhaft.

Bei Bromnatrium und Bromkalium (in 5,14 bezw. 5,94 procentiger Lösung) zeigt sich zuerst stark abgeschwächte Bewegung. Diese erholt sich aber nach 5 Minuten wieder bis fast zur normalen Höhe. In den folgenden 20 Minuten vermindert sich die Thätigkeit bei Bromnatrium viel stärker, als bei Bromkalium. Eine Stunde nach Beginn ist diese Differenz noch viel ausgeprägter. Beide Objekte zeigen überall Bewegung, jedoch ist die von Bromnatrium sehr schwach, die von Bromkalium noch ziemlich lebhaft.

Die anfängliche Abschwächung und nachherige Wiederbelebung der Thätigkeit bei obigen Versuchen mit Bromnatrium und Bromkalium erklärt sich wohl daraus, dass sich die Lösungen in der Nacht stark abgekühlt und morgens, als mit den Versuchen begonnen wurde, noch nicht wieder auf Zimmertemperatur erwärmt hatten[1]). Ich konnte dies auch mittelst des Thermo-

1) Vgl. Hermann's Handbuch der Physiol. Bd. 1. 1. Theil. S. 396.

meters nachweisen. Dieselbe Erscheinung konnte ich später noch mehrmals beobachten.

e) Jodnatrium und Jodkalium, je ein halbes Molekül auf 1 Liter.

Jodnatrium 7,5%.

Nach einer Minute ist nur noch an wenigen Stellen Bewegung, nach 5 Minuten vereinzelte sehr schwache Thätigkeit. Nach 15 Minuten so gut wie Ruhe.

Jodkalium 8,30%.

Nach einer Minute überall lebhafte Bewegung, nach 5 Minuten ist dieselbe ziemlich abgeschwächt, aber doch noch fast allgemein. Nach 15 Minuten schwach, aber allenthalben vorhanden.

Bei einer weiteren Beobachtung an der Rachenschleimhaut einer anderen kurz vorher getödteten weiblichen Rana temporaria war die Thätigkeit bei Jodnatrium ebenfalls anfangs schwächer, als bei Jodkalium, dann aber nahm dieselbe bei Jodkalium rascher ab und verschwand nach 30 Minuten völlig, während bei Jodnatrium noch vereinzelte Bewegungen zu sehen waren, welche erst nach weiteren 15 Minuten verschwanden.

Bei ferneren Versuchen mit der Oesophagusschleimhaut desselben Frosches zeigten sich bei Jodkalium Spuren von Flimmerbewegung noch nach einer Stunde, wo dieselbe bei Jodnatrium schon geraume Zeit aufgehört hatte. Anfangs war bei beiden der Unterschied nicht so hervorspringend, wie oben, wenngleich bei Jodkalium die Thätigkeit doch viel lebhafter war.

Aus den Versuchen mit den Haloidsalzen von Natrium und Kalium ergab sich demnach, dass die Kalisalze ganz entgegen ihrer Wirkung auf den Nerven die Flimmerbewegung sogar weniger schädigen als die Natronsalze.

Auch Rohrbach und Vogel konnten dasselbe für Chlorkalium und Chlornatrium konstatiren.

f) Chlorammonium und Chlornatrium, beide ein halbes Molekül im Liter (2,67 bezw. 2,92 procentige Lösung).

Rachenschleimhaut einer vor vier Stunden getödteten weiblichen Rana temporaria.

Bei beiden Lösungen ist die Thätigkeit der Flimmerbewegung anfangs auf etwa ein Drittel herabgesetzt, erholt sich aber innerhalb der ersten 5 Minuten beinahe bis zur Norm. Nach 15 Minuten ist die Strömung bei beiden noch ziemlich stark, dann aber zeigt sich bei Chlornatrium wie gewöhnlich eine allmähliche Abnahme, so dass nach einer Stunde die Strömung nahezu verschwunden ist; die Bewegung der einzelnen Cilien ist nicht mehr allgemein, doch immer noch von beträchtlicher Frequenz. Bei Salmiak dagegen erhält sich die nach 15 Minuten erreichte Höhe beinahe $1\frac{1}{2}$ Stunden ohne wesentliche Abschwächung.

Ein zweiter Versuch mit der Oesophagusschleimhaut desselben Frosches zeigt ein sehr ähnliches Ergebniss, nur beginnt die starke Abschwächung bei Chlornatrium erst nach einer halben Stunde, bei Chlorammonium ist nach einer Stunde noch beinahe der Anfangszustand erhalten.

Aus dem Vergleich zwischen Chlornatrium und Chlorammonium folgt demnach, dass Salmiak die Flimmerbewegung viel weniger schädigt als Kochsalz und wie sich aus den früheren Versuchen ergiebt, auch viel weniger als Chlorkalium; am stärksten schädigen also die Natronsalze.

g) Versuche mit Kalium-, Rubidium-, Cäsiumchlorid, je ein halbes Molekül im Liter. S. Fig. 3.

Rachenschleimhaut einer soeben getödteten weiblichen Rana esculenta.

Kaliumchlorid 3,72 %

ergab wieder dieselbe Kurve, wie die in Fig. 2 dargestellte; vgl. auch das Ergebniss des Versuchs mit Chlorkalium S. 115.

Rubidiumchlorid 6,05 %.

Die Thätigkeit beträgt in den ersten 5 Minuten etwa zwei Drittel der anfänglichen, vermindert sich dann innerhalb der ersten Stunde allmählich, so dass schliesslich an vielen Stellen Ruhe ist. An den anderen besteht die Bewegung mit geringer Frequenz noch fort. So hält sich der Zustand fernerhin noch etwa eine halbe Stunde, um dann völliger Ruhe Platz zu machen

Cäsiumchlorid 8,42 %.

Die Bewegung wird gleich von Anfang an sehr schwach und auf einzelne Stellen beschränkt; nach 10 Minuten finden sich nur noch an wenigen Stellen zuckende Bewegungen, meist besteht nur ein Zittern der Cilien. Diese Thätigkeit hält bis zu ihrem allmählichen Verschwinden im Ganzen etwa eine Stunde an.

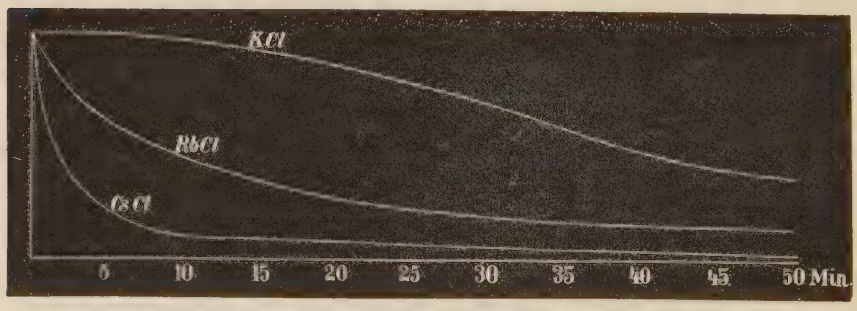

Fig. 3.

Am wenigsten schädigt also das Kaliumsalz, mehr das Rubidium- und am meisten das Cäsiumsalz.

In derselben Reihenfolge nimmt die erregende Wirkung auf den motorischen Nerven zu, während auffallender Weise die Reihen-

folge für die schädigende Wirkung dieser Stoffe auf den motorischen Nerven die umgekehrte ist.

h) Versuche mit Calcium-, Strontium-, Baryumchlorid.

Calcium- und Baryumchlorid, je ein halbes Molekül im Liter.

Oesophagusschleimhaut von einer weiblichen Rana temporaria, die vor einigen Stunden getödtet war.

Calciumchlorid 5,54 %.

Nach 1 Minute ist keine Bewegung zu sehen, dieselbe erscheint auch nicht wieder.

Baryumchlorid 10,4 %[1]).

Befund wie bei Calciumchlorid; bei beiden sind die Flimmerhaare verkrümmt und stehen unregelmässig, nicht mehr parallel.

Ein Controlversuch ergiebt, dass schon nach einer halben Minute bei beiden jede Bewegung erloschen ist.

Diese Lösungen erwiesen sich also als zu concentrirt für vergleichende Versuche.

Calcium-, Strontium-, Baryumchlorid je ein viertel Molekül im Liter. Vgl. Fig. 4.

Rachenschleimhaut desselben Frosches.

Calciumchlorid 2,77 %.

In den ersten 5 Minuten ist die Bewegung wie die normale, nach 10 Minuten etwas ruhiger, nach 20 Minuten theils noch ziemlich lebhaft, theils schon ruhiger, überall coordinirt, dabei noch schwache Strömung; nach 30 Minuten ist die Bewegung wiederum schwächer, aber noch allgemein, nach 45 Minuten ist sie nur noch theilweise coordinirt. Nach 1 Stunde vereinzelte matte Bewegungen, nach 2 Stunden Ruhe.

Strontiumchlorid 3,96 %.

In den ersten 10 Minuten ist die Bewegung nahezu normal, nach 20 Minuten etwas schwächer; nach 30 Minuten im Ganzen ähnlich, aber noch etwas schwächer. Nach 45 Minuten ziemlich gleich, isolirte Zellen lebhaft thätig. Nach 1 Stunde allgemein, aber schwach. Nach 2 Stunden immer noch allgemeine Bewegung, aber sehr geringe Frequenz. Nach 3 Stunden vereinzelte zuckende Bewegungen.

Baryumchlorid 5,2 %.

In den ersten 5 bis 10 Minuten steigert sich die Bewegung ein wenig, nimmt dann ab, um nach etwa 20 Minuten wieder die Grösse wie zu Anfang zu erreichen. Nach einer Stunde ist die Thätigkeit kaum ein wenig schwächer,

---

1) Diese Zahlen geben hier und im folgenden immer an, wieviel von dem krystallwasserfreien Salz in der Lösung enthalten ist.

coordinirt und allgemein. Nach zwei Stunden ebenso. Während der folgenden Stunden nimmt die Bewegung ganz allmählich ab, und erst nach sechs Stunden ist völlige Ruhe eingetreten.

Ein Vergleichsversuch mit Kochsalz, ein viertel Molekül im Liter (1,46 %), ergiebt in den ersten 30 Minuten die anfängliche Lebhaftigkeit, alsdann eine geringe Abnahme, die sich ganz allmählich steigert, ähnlich der bei Baryumchlorid.

Bei wiederholten Versuchen blieb stets die schädigende Wirkung von Baryumchlorid weit hinter der von Calcium- und Strontiumchlorid zurück.

Eine geringe anfängliche Beschleunigung war bei Baryumchlorid stets zu sehen, manchmal auch bei Calciumchlorid.

Bei einem Stückchen Epithel, das nach fünfstündigem Aufenthalt in 0,6 procentiger Kochsalzlösung nur noch sehr geringe Thätigkeit zeigte, wurde durch 5,2 procentige (eine viertelmolekülige) Baryumchloridlösung innerhalb von fünf Minuten die Bewegung beinahe so lebhaft, wie die normale, nahm dann innerhalb einer Stunde allmählich ab, hielt sich aber noch von da ab fast zwei Stunden. Wurde statt der Chlorbaryumlösung frische physiologische Kochsalzlösung zugesetzt, so belebte sich die Bewegung auch ein wenig, aber nur für einige Minuten.

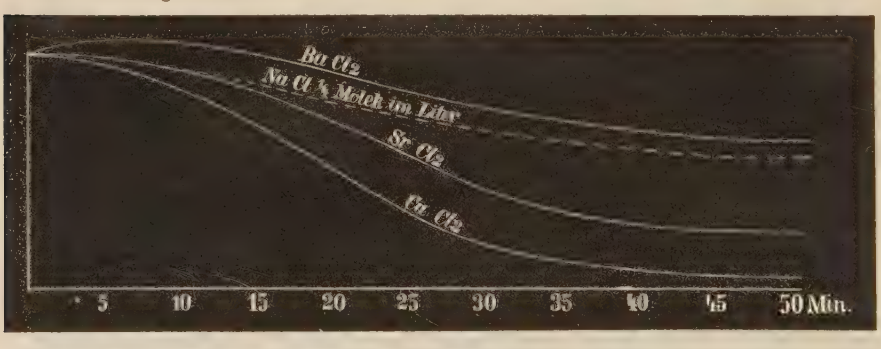

Fig. 4.

Es ergiebt sich also, dass am stärksten schädigt Chlorcalcium, weniger Chlorstrontium und am allerwenigsten Chlorbaryum, welches sogar im Anfang erregend wirkt.

Beim motorischen Nerven steigt die erregende Wirkung nach Grützner vom Calcium zum Strontium zum Baryum; das Calcium schädigt denselben am meisten.

Im Anschluss an die Haloidsalze erwähne ich noch kurz

i) Versuche mit Chlorkalium und chlorsaurem Kali, je ein halbes Molekül im Liter.

Rachenschleimhaut einer grossen weiblichen Rana temporaria, welche vor 4 Stunden getödtet war.

Die Lösungen enthalten 3,72 bezw. 6,1 Procent der Salze.

Die Wirkung von Chlorkalium ist bereits beschrieben.

Beim chlorsauren Kali nimmt die Thätigkeit im Gegensatz zu Chlorkalium in den ersten fünf Minuten rasch ab, ist nach 10 Minuten schon nicht mehr allgemein und vermindert sich dann allmählich, bis sie nach 50 Minuten nahezu aufgehört hat.

Das chlorsaure Kali schädigt also viel mehr, als das Chlorkalium.

II. Die Wirkung der Halogene.

Da sich Jod in reinem Wasser nur sehr wenig, in Kochsalzlösung aber wesentlich leichter löst, wurden die Halogene sämmtlich in Kochsalzlösung von 1 % angewandt. Diese einprocentige Kochsalzlösung schwächte für sich allein, wie ein Versuch zeigte, in den ersten zwei Stunden die Bewegung kaum merklich ab.

Die möglichst concentrirte Lösung von Jod in dieser Kochsalzlösung enthielt $^1/_{470}$ Atom im Liter, ich verdünnte diese Lösung, bis sie $^1/_{500}$ Atom enthielt. Chlor und Brom lösen sich in weit grösserer Menge.

Wegen der grossen Flüchtigkeit der Halogene war es nicht angebracht, dem Präparat nur einen Tropfen Lösung auf dem Objektträger zuzufügen, da aus diesem Tropfen bis zu seinem Abschluss von der Luft viel des wirksamen Stoffs gasförmig entweichen konnte. Ich tauchte deshalb das Epithelstückchen eine halbe Minute lang in eine grössere von der Luft abgeschlossene Menge Lösung und brachte dasselbe erst jetzt auf den Objektträger in der gleichen Lösung, von der umgebenden Luft durch flüssiges Paraffin getrennt, zur Beobachtung. Befolgte man diese Vorsichtsmassregel nicht, so wurden die Flimmerbewegungen durch die entsprechenden Lösungen viel schwächer beinflusst.

Versuche mit Chlor und Brom, je $^1/_{200}$ Atom im Liter.

Rachenschleimhaut einer vor sechs Stunden getödteten weiblichen Rana temporaria.

Chlor, 0,0177 % in Kochsalzlösung von 1 %.

Nach einer Minute ist am Rande des Präparates meist Ruhe, im Innern etwas mehr Bewegung, nach zwei Minuten nur noch vereinzelte Zuckungen, nach vier Minuten ist alles ruhig.

Brom, 0,04 % in der einprocentigen Kochsalzlösung.

Nach einer Minute nur noch wenig Leben und nur an einzelnen Orten; nach zwei Minuten viel weniger, nach drei Minuten Ruhe. Weitere Versuche

in derselben Richtung ergaben ebenfalls eine unbedeutend stärker abschwächende Kraft des Brom.

Versuche mit Chlor, Brom und Jod, je $^1/_{500}$ Atom im Liter der einprocentigen Kochsalzlösung am selben Frosch. Siehe Figur 5.

Chlor, 0,0071 %.

Die Bewegung ist von Anfang an abgeschwächt, aber coordinirt und allgemein; nach 5 Minuten ist schon an einzelnen Stellen Ruhe. Nach 10 Minuten überall Leben, aber nicht coordinirt, nach 20 Minuten schwächer, nach 40 Minuten Ruhe allgemein.

Brom, 0,016 %.

Nach einer Minute Bewegung allgemein, coordinirt aber schwach, nimmt in den ersten drei Minuten stark ab, hält sich auf dieser Höhe annähernd weitere 10 Minuten. Nach 15 Minuten uncoordinirte Bewegung vielerorts, schwächer als bei Chlor um diese Zeit. Nach 30 Minuten vereinzelte Bewegung. Nach 40 Minuten so gut wie Ruhe.

Jod, 0,025 %.

Nach $^3/_4$ Minuten ist von Bewegung nichts mehr zu sehen.

Wiederholung dieser Versuche zeigte stets ganz ähnliche Resultate.

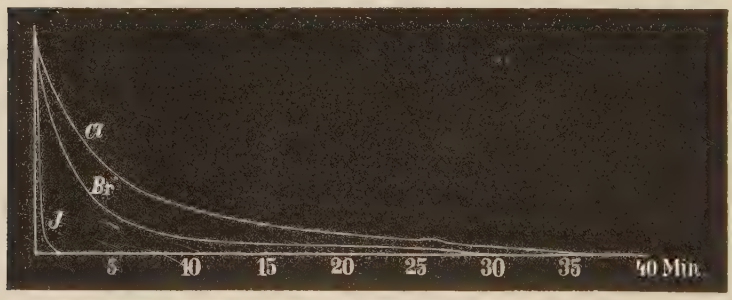

Fig. 5.

Jod schädigt hiernach die Flimmerbewegung am meisten, weniger Brom, noch weniger Chlor; dabei ist der Sprung von Chlor zu Brom gering, oft fast verschwindend klein, vom Brom zu Jod sehr gross. Es ist dies dieselbe Reihenfolge wie die bei der schädigenden Wirkung auf den motorischen Nerven von Grützner beobachtete, und auch dieselbe, wie die von uns bei den Versuchsreihen Ia und Ib an den Salzen von Chlor, Brom und Jod gefundene.

III. Die Wirkung der Laugen.

a) Versuche mit Natronlauge, Kalilauge und Ammoniak.

Diese drei Laugen in der Concentration von einem Molekül auf ein Liter angewandt zerstören das Flimmerepithel in wenigen Sekunden.

Alle Verdünnungen dieser Laugen enthalten bei unseren Versuchen 0,6 % Kochsalz. Es geschah dies, um nur die Wirkung der Lauge, nicht auch noch die des destillirten Wassers zu erhalten.

Bei Versuchen mit $^1/_{10}$ Molekül im Liter war in der ersten Minute nur bei Ammoniak noch einige Bewegung zu sehen, welche aber auch in der zweiten Minute aufhörte. Bei Kali- und Natronlauge lösen sich die Zellen rasch von ihrer Unterlage und fliessen in einem langsamen Strome von derselben weg; dabei sind die Cilien anfangs bei den schwächeren Lösungen noch in Thätigkeit, gehen aber schnell zu Grunde.

Versuche mit $^1/_{75}$ Molekül im Liter an der Rachenschleimhaut einer vor 5 Stunden getödteten weiblichen Rana temporaria. Vergl. Fig. 6.

Natronlauge 0,053 %.

Anfangs ist die Bewegung allgemein und lebhaft verstärkt, nach 5 Min. ist schon ein Rückgang zu bemerken; die Bewegung ist nicht mehr allgemein, viele Haare sind wegen der starken Quellung nicht mehr scharf sichtbar.

Nach $^1/_4$ Stunde ist das Leben noch ziemlich verbreitet, es haben sich sehr viele Zellen von ihrer Unterlage losgelöst und liegen theils ruhig, theils in Thätigkeit am Rande des Epithelstückchens.

In der nächsten Zeit lösen sich immer mehr Zellen los, nach 1 Stunde liegen die meisten Zellen frei neben einander und sind ruhig, wenige arbeiten noch für sich. Die Haare sind meist nicht mehr einzeln sichtbar, gleich darauf völlige Ruhe.

Kalilauge 0,075 %.

Anfangs Steigerung der Bewegung, aber nicht so stark, wie bei Natronlauge. Nach 5 Minuten ist die Bewegung etwas schwächer, die Zellen lösen sich einzeln los, aber in geringerer Anzahl, als bei Natronlauge. Nach 15 Min. sind viele Zellen frei. Nach $^1/_2$ Stunde besteht etwa noch derselbe Zustand; es sitzen noch einige Zellen am Rande fest und arbeiten lebhaft, aber uncoordinirt. Die Thätigkeit ist um ein beträchtliches grösser, als bei Natronlauge. Nach 1 Stunde immer noch vereinzelte Bewegung am Rande. Die Haare bleiben besser sichtbar, als bei Natronlauge und es erhält sich auch die Bewegung etwas länger.

Ammoniak 0,047 %.

Die Bewegung ist Anfangs deutlich verstärkt, aber doch weniger, als bei Natron- und Kalilauge. Diese Steigerung hält sich durch die ersten 10 Minuten, nimmt dann ganz allmählich ab und die Bewegung bleibt die

folgenden 10 Minuten etwa auf der anfänglichen Höhe. Zellen lösen sich nur sehr wenige los. Nach 1 Stunde ist der Zustand noch beinahe derselbe; nach 2 Stunden wird die Bewegung schwächer, ist aber noch coordinirt und allgemein. Selbst nach 18 Stunden ist noch vereinzelte Bewegung zu sehen, die Zellen sind jetzt vielfach losgelöst.

Es zeigt sich also, dass, was sowohl die anfängliche Steigerung der Thätigkeit wie die nachträgliche Schädigung derselben anlangt, die Reihenfolge besteht: Natronlauge, Kalilauge, Ammoniak. Das letzte wirkt am wenigsten, die erste am stärksten. Der Unterschied zwischen Kali- und Natronlauge ist im übrigen gering.

Wenn die Angaben früherer Forscher theilweise anders lauten, so beruht dies wohl wesentlich auf der Anwendung anderer Dosirung und der Vergleichung von Gewichtseinheiten, während ich nur chemische Einheiten mit einander verglichen habe.

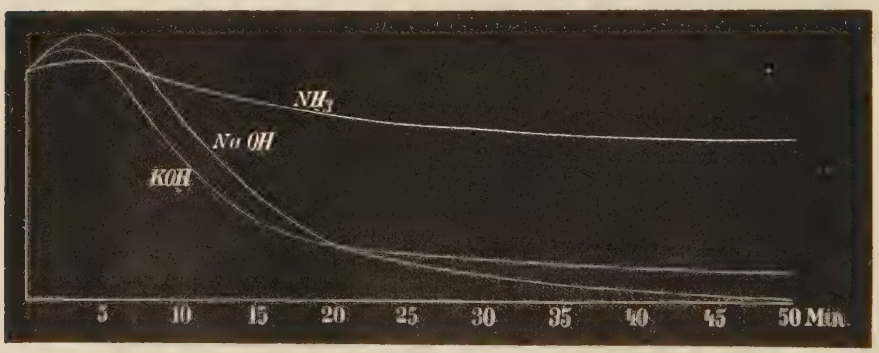

Fig. 6.

b) Versuche mit Calcium-, Strontium-, Baryumhydroxyd.

Diesen wurde kein Kochsalz zugesetzt. Versuche mit Lösungen, welche, wie die der vorigen Gruppe, $^1/_{75}$ Molekül im Liter enthalten, zeigen eine sehr rasche Wirkung. Nach einer kurzen anfänglichen Erregung war schon nach 2 bis 3 Minuten bei allen drei Stoffen Bewegungsstillstand eingetreten. Ein Vergleichsversuch mit Natronlauge in derselben Concentration (nicht, wie oben, mit Kochsalzzusatz) zeigte, dass bei diesem Stoffe die Thätigkeit des Flimmerepithels sich etwa vier mal so lange erhielt, als bei den obigen. Zu Anfang war gleichfalls eine Steigerung über die normale Höhe zu beobachten.

Behufs der Ermöglichung der genaueren Vergleichung wurden Lösungen von $^1/_{300}$ Molekül auf ein Liter angewandt.

Versuche mit Lösungen von Calcium-, Strontium-, Baryumhydroxyd, welche $^1/_{300}$ Molekül im Liter enthalten. S. Fig. 7.

Flimmerepithel eines kurz vorher getödteten braunen Grasfrosches.

Calciumhydroxyd 0,025 %.

Die anfängliche Steigerung hält etwa 5 Minuten an, dabei lockern sich die einzelnen Zellen; nach 7 Minuten steht plötzlich eine grosse Anzahl Zellen still, nach 8 Minuten gibt es nur noch wenig lebende Zellen, dabei ist der Basalsaum der einzelnen Zellen deutlich zu sehen; nach 10 Minuten herrscht fast vollkommene Ruhe. Wenige Minuten darauf beginnen die Zellen zu zerfliessen, und damit zu verschwinden.

Strontiumhydroxyd 0,041 %.

Die anfängliche Steigerung der Bewegung hält etwa vier Minuten an, erreicht nicht die Höhe, wie die bei Calciumhydroxyd; dann nimmt die Bewegung allmählich ab, in der 6. Minute hat sich eine beträchtliche Zahl von Zellen losgelöst, nach 8 Minuten sind die isolirten Zellen noch lebhaft, beginnen jetzt aber theilweise ruhig zu werden und nach 12 Minuten ist alles Leben verschwunden.

Baryumhydroxyd 0,057 %.

In den ersten 3 Minuten geringe Steigerung, welche nicht so allgemein ist, wie bei Calcium und Strontium, von da ab allmählicher Abfall; nach 7 Minuten lösen sich grössere Zellkomplexe los und winden sich im Wasser umher; nach 10 Minuten werden viele Zellen ruhig; nach 12 Minuten herrscht Ruhe; die Cilien sind verhältnissmässig deutlich.

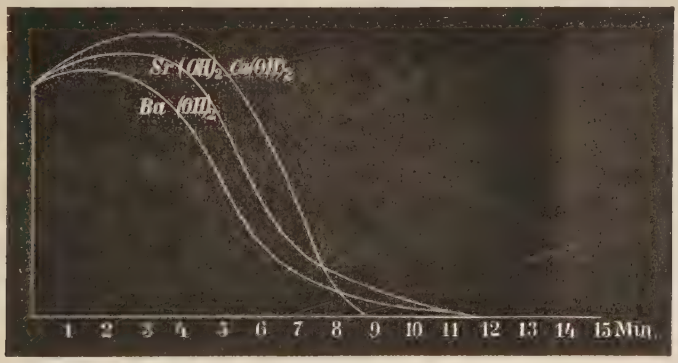

Fig. 7.

Ein Controlversuch mit Natronlauge in derselben Concentration (0,013 %) zeigt zu Anfang kaum eine Spur von Steigerung, darauf folgt dann allmähliche Verlangsamung und Quellung. Es löst sich keine Zelle los, nach 10 Minuten Stillstand. Es ist dies ganz das Bild der Einwirkung des destillirten Wassers, bei welcher die Bewegung ebenfalls nach kurzdauernder schwacher Steigerung durch ca. 4 Min. unter Quellungserscheinungen ziemlich schnell abnimmt und nach 12 Minuten ihr Ende findet; die Natronlauge

scheint demnach in obiger Verdünnung ($^1/_{300}$ Molekül im Liter) keine specifische Wirkung mehr zu haben.

Bei den vorliegenden Versuchen mit Calcium-, Strontium- und Baryumhydroxyd quellen die sich loslösenden Zellen allmählich immer mehr, nehmen Kugelgestalt an, und $^1/_4$ bis $^1/_3$ ihrer Oberfläche ist mit den schief abstehenden Wimpern besetzt. Kern und Kernkörperchen sind noch ganz blass zu sehen. Plötzlich reisst die Wand der Zelle an einer Stelle ein und der Zellinhalt fliesst dahin ab, im nächsten Augenblick ist von der Zelle nichts mehr zu sehen.

Das Hydroxyd von Calcium erregt also am meisten, weniger das von Strontium und noch weniger das von Baryum, während bei der Vergleichung der entsprechenden Chloride das Baryum am meisten erregend wirkte. Beim motorischen Nerven fand Grützner für die Hydroxyde die Steigerung der Erregbarkeit am bedeutendsten beim Baryum, am geringsten beim Calcium, also gerade die umgekehrte Reihenfolge.

Was die schädigende Wirkung dieser Laugen auf das Flimmerepithel betrifft, so ist kein sehr grosser Unterschied vorhanden. Am stärksten wirkt Calcium, dann kommen Strontium und Baryum, wie dies auch am motorischen Nerven der Fall ist. Ferner zeigt sich, dass, wie bei Kalilauge, Natronlauge und Ammoniak mit der höheren anfänglichen Steigerung auch eine kürzere Dauer der Lebensfähigkeit verbunden ist.

IV. Die Wirkung anorganischer Säuren.

Versuche mit Salzsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure.

Diese Säuren wurden einmal in der Weise angewendet, dass die Lösungen die gleiche Anzahl Moleküle der Säuren enthielten, das andere Mal wurden entsprechend der verschiedenen Basicität der Säuren gleichviel Aequivalente verglichen, d. h. es wurde ein Molekül Salzsäure mit einem halben Molekül Schwefelsäure und einem drittel Molekül Phosphorsäure verglichen.

Bei Versuchen mit Salzsäure, welche 1 Molekül, Schwefelsäure, welche $^1/_2$, und Phosphorsäure, welche $^1/_3$ Molekül im Liter enthielt, fand ich, dass bei Salz- und Schwefelsäure nach $^3/_4$ Minuten keine Spur von Bewegung mehr zu sehen war, bei Phosphorsäure verschwand dieselbe erst nach 2 Minuten. Die Cilien erhalten sich bei den ersten beiden Säuren sehr gut, bei der Phosphor-

säure quellen und verschwinden sie etwa innerhalb 10 Minuten. Weitere Versuche, welche mit 10 und 100 Mal dünneren Lösungen und auch mit Lösungen, welche $^1/_{10}$ und $^1/_{100}$ Molekül im Liter enthielten, verliefen sämmtlich noch zu rasch, als dass eine feinere Vergleichung möglich gewesen wäre. Das Fortbestehen der Thätigkeit dauerte meist nur wenige Minuten. Immerhin konnte man bei Anwendung von $^1/_{100}$ Molekül im Liter der Lösung schon deutlich wahrnehmen, dass die abschwächende Wirkung von der Phosphorsäure zur Salzsäure zur Schwefelsäure zunahm.

Behufs genauerer Feststellung der Unterschiede in der Wirkung der von uns untersuchten Mineralsäuren wurden Lösungen von $^1/_{1000}$ Molekül aufs Liter angewandt, welchen 0,6 Procent Kochsalz zugesetzt war.

a) Versuche mit Salzsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure, je $^1/_{1000}$ Molekül im Liter und Zusatz von 0,6 Procent Kochsalz. S. Fig. 8.

Solche Lösungen röthen Lakmus noch deutlich, schmecken aber nicht mehr sauer.

Rachenschleimhaut einer soeben getödteten weiblichen Rana temporaria.

Salzsäure 0,00365%.

Nach einer deutlichen anfänglichen Steigerung durch 2 Minuten nimmt die Thätigkeit rasch ab, ist nach 5 Minuten schon nicht mehr coordinirt, nach 10 Minuten ist an vielen Stellen Ruhe. So hält sich die Bewegung fast eine Stunde lang, dann sind nur noch vereinzelte Zuckungen zu sehen, welche nach einer weiteren halben Stunde auch verschwunden sind; die Cilien sind noch sehr scharf zu sehen.

Schwefelsäure 0,0098%.

Die anfängliche Steigerung ist stärker als bei Salzsäure, dauert aber nicht länger und macht einem raschen Abfall Platz; nach 5 Minuten ist der Zustand etwa wie bei Salzsäure, nach 10 Minuten sehen wir nur noch ganz vereinzelte Bewegung und nach 25 Minuten ist völlige Ruhe eingetreten. Die Flimmerhaare sind im Gegensatz zu dem Befund bei der Salzsäure nicht mehr sehr deutlich.

Phosphorsäure 0,0098%.

Die Steigerung im Anfang ist gering, nach 3 Minuten ist die Bewegung auf die normale Höhe zurückgekehrt, hält sich so von jetzt ab etwa 5 Minuten. 10 Minuten nach Beginn ist die Bewegung etwas schwächer, aber coordinirt und allgemein. Nach 15 Minuten schwächer, nach 20 noch meist coordinirt und allgemein; nach 45 Minuten finden wir matte, z. Th. noch coordinirte Bewegung. Nach $1^1/_2$ Stunden sieht man immer noch stellenweise coordinirte Bewegung, die Cilien zeigen keine Veränderung, der Flimmersaum

hebt sich durch eine sehr scharfe Linie vom Zellkörper der Flimmerzellen ab.

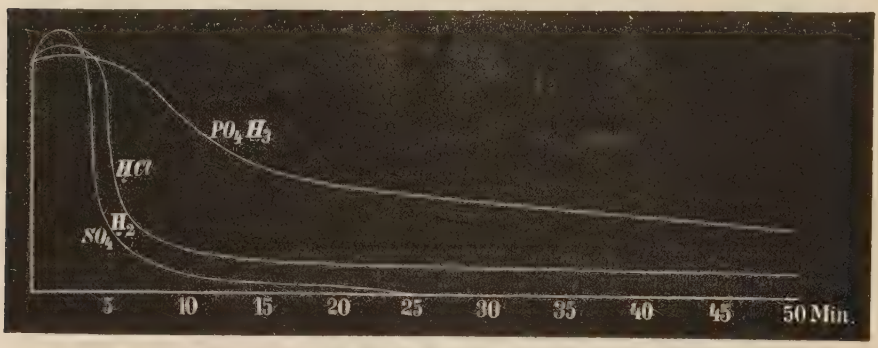

Fig. 8.

Diese Versuche ergeben also, dass die anfängliche Steigerung am geringsten ist bei der Phosphorsäure, grösser bei der Salzsäure und am grössten bei der Schwefelsäure und dass die darauf folgende abschwächende Wirkung ebenfalls bei der Phosphorsäure am geringsten, bei der Salzsäure grösser und bei der Schwefelsäure am grössten ist.

Auch hier ist also wie anderwärts mit der stärkeren anfänglichen Erregung die stärkere Abschwächung verbunden. Gleichconcentrirte Lösungen der Säuren ohne Zusatz von Kochsalz wirkten wesentlich stärker.

b) Versuche mit äquivalenten Lösungen von Salzsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure.

Es befinden sich von der Salzsäure $^1/_{1000}$, von der Schwefelsäure $^1/_{2000}$, von der Phosphorsäure $^1/_{3000}$ Molekül im Liter, die Verdünnung geschah durchweg mit 0,6 procentiger Kochsalzlösung. Siehe Fig. 9.

Salzsäure 0,00365 %.

Diese Lösung ist ebenso zusammengesetzt, wie die Salzsäurelösung der vorigen Versuchsreihe. Vgl. deshalb die Versuchsbeschreibung S. 127 und die Kurve der Salzsäure in Fig. 8.

Schwefelsäure 0,0049 %.

Anfangs geringe Steigerung, nach 5 Minuten etwa wie normal; nach 10 Minuten Bewegung allgemein, coordinirt, aber schwächer; nach 25 Minuten theils Ruhe, theils schwache Bewegung; nach 40 Minuten Bewegung nicht mehr coordinirt, aber an vielen einzelnen Stellen; nach $1^1/_2$ Stunden ist immer noch an einigen Stellen Bewegung zu sehen.

Phosphorsäure 0,0033%.

Nach einer anfänglichen unbedeutenden Steigerung erreicht die Bewegung nach 5 Minuten wieder die normale Höhe. Dann wird die Bewegung etwas schwächer, ist aber nach 20 Minuten noch nicht viel gesunken und immer noch gut coordinirt und allgemein. Nach 45 Minuten schwächeres Leben; nach $1^1/_2$ Stunde immer noch schwache Bewegung.

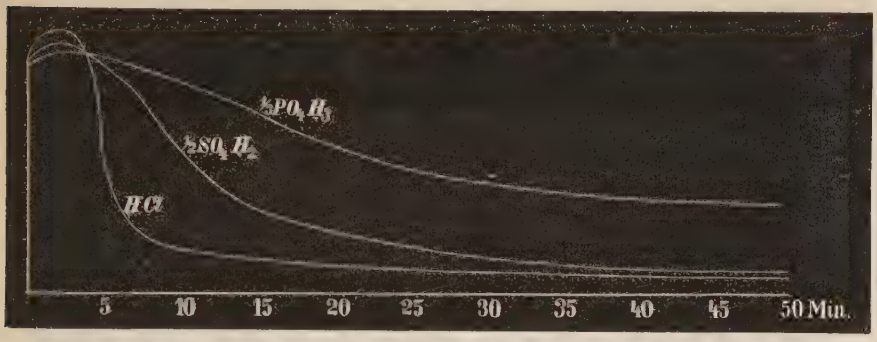

Fig. 9.

Bei dieser Concentration ist also die anfängliche Steigerung und die abschwächende Wirkung am grössten bei der Salzsäure, geringer bei der Schwefelsäure und am geringsten bei der Phosphorsäure. Die Reihenfolge hat sich gegenüber den Versuchen mit äquimolekularen Lösungen begreiflicherweise zwischen Salzsäure und Schwefelsäure umgekehrt, während die oben erwähnte Thatsache, dass mit der grössten anfänglichen Steigerung die nachherige grösste Abschwächung verbunden ist, bestehen bleibt. Die Säuren ordnen sich nach der Grösse ihrer Avidität.

V. Die Wirkung organischer Säuren aus der Fettsäurereihe.

Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure.

Zuerst nahm ich diese Säuren in einer Concentration von $^1/_{100}$ Molekül auf 1 Liter unter Zusatz von 0,6 Procent Kochsalz. Die Wirkung vollzog sich aber in zu kurzer Zeit, nach 5—10 Minuten war überall Ruhe, auch wurden die Cilien und Zellen besonders durch die beiden ersten Säuren schnell verändert.

Als ich darauf Versuche mit $^1/_{1000}$ Molekül der Säuren auf 1 Liter anstellte, zeigte sich bei einem etwas matt gewordenen Epithel auf Zusatz von Ameisen- und Essigsäure anfangs deutliche Steigerung, im Ganzen ging aber die Einwirkung zu langsam vor

sich, als dass sie zum Vergleich günstig gewesen wäre. Es war aber schon deutlich zu sehen, dass sich die Wirkung von der Essigsäure zur Ameisensäure zur Propionsäure zur Buttersäure steigerte.

Charakteristische Resultate erhielt ich bei der folgenden Concentration der Lösungen.

Versuche mit Ameisen-, Essig-, Propion- und Buttersäure, je $^1/_{500}$ Molekül auf 1 Liter und 0,6 Procent Kochsalz enthaltend.

Rachenschleimhaut einer soeben getödteten weiblichen Rana temporaria. S. Fig. 10.

Ameisensäure 0,0092%.

In den ersten 5 Minuten ist die Thätigkeit etwa wie normal, nach 7 Minuten etwas weniger lebhaft, nach 15 Minuten ähnlich, nach 30 Minuten ist die Bewegung wesentlich matter; nach $^3/_4$ Stunden theils noch coordinirt, theils schon ganz verschwunden.

Essigsäure 0,012%.

In den ersten 7 Minuten ist die Bewegung etwa wie normal, nach 15 Minuten beinahe ebenso. Nach 30 Minuten ist die Bewegung ein wenig abgeschwächt. Nach $^3/_4$ Stunden noch mehr.

Propionsäure 0,0148%.

In den ersten 2 Minuten ist keine Veränderung zu sehen, nach 7 Minuten ist die Bewegung schon viel ruhiger, aber noch allgemein. Nach 15 Minuten ähnlich, nach 30 Minuten ist theilweise vollständige Ruhe, theilweise noch coordinirte matte Flimmerbewegung zu sehen. Nach 45 Minuten ist die Thätigkeit gering, aber an vielen Stellen. Coordination ist kaum mehr vorhanden.

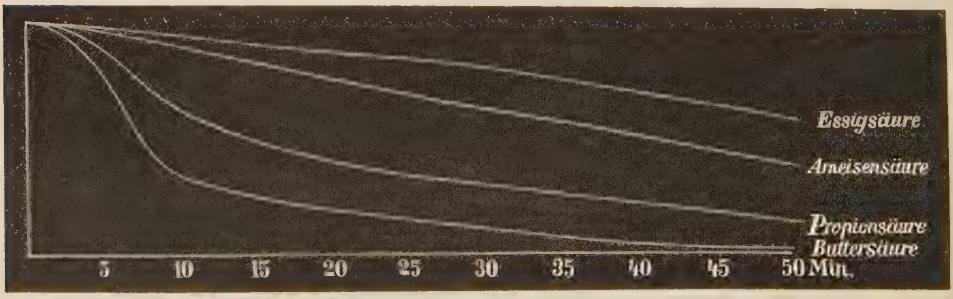

Fig. 10.

Buttersäure 0,0176%.

In den ersten 2 Minuten ist keine Abnahme zu sehen, nach 4 Minuten ist sie deutlich; nach 7 Minuten ist die Bewegung im ganzen noch coordinirt aber schwach, nach 15 Minuten etwas schwächer und wenig coordinirt. Nach 30 Minuten grossentheils Ruhe, und wo Thätigkeit ist, bleibt sie auf kleine

Bezirke beschränkt; nach 45 Minuten ist der grösste Theil in Ruhe, aber an einigen Punkten sind noch thätige Zellgruppen zu beobachten.

Es ergiebt sich also aus dieser Reihe, womit auch die Angaben von Rohrbach und Vogel vollkommen übereinstimmen, dass am meisten schädigt die Buttersäure, weniger die Propionsäure und am wenigsten die Essigsäure. Aus der Reihe heraus tritt die Ameisensäure, welche schädlicher als die Essigsäure zwischen dieser und der Propionsäure ihren Platz findet. Das Gleiche gilt auch, wie mir Herr Professor Grützner mittheilt, für den motorischen Nerven.

Eine anfängliche Steigerung der Thätigkeit wie oben (siehe S. 128 und 129) konnte ich bei diesen Säuren nicht wahrnehmen.

Zum Schluss sei noch mitgetheilt, dass nach den Beobachtungen von Rohrbach und Vogel die einatomigen Alkohole ähnlich wirken, indem die höheren, z. B. Butyl- und Amylalkohol viel stärker schädigen als die niederen, als z. B. der gewöhnliche Aethylalkohol.

Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse.

Bei Vergleichung der Haloidsalze ergab sich, dass bei weitem am meisten schädigt das Fluornatrium mit seinem kleinen Aequivalentgewicht. Die übrigen Haloidsalze dagegen, nämlich Chlor-, Brom- und Jodnatrium ordnen sich nach der Grösse ihres Molekulargewichts. Das letzte ist das wirksamste.

Aehnlich verhalten sich Chlor-, Brom- und Jodkalium. Bemerkenswerth aber ist, dass die Kalisalze, welche starke Nervengifte sind, das Flimmerepithel weniger schädigen, als die homologen Natronsalze.

Chlorammonium wirkt noch schwächer als Chlorkalium und natürlich auch als Chlornatrium.

Chlorkalium, Chlorrubidium und Chlorcäsium ordnen sich in ihrer schädigenden Wirkung nach der Grösse ihres Aequivalentgewichtes. In umgekehrter Reihenfolge dagegen treten auf Chlorcalcium, Chlorstrontium und Chlorbaryum. Letzteres schädigt am wenigsten und erzeugt sogar regelmässig eine anfängliche Beschleunigung der Thätigkeit.

Chlorsaures Kali wirkt viel intensiver schädigend als Chlorkalium.

Von den Halogenen selbst schädigte Jod am stärksten, Chlor am schwächsten, ein wenig mehr als dieses Brom.

Die anfänglich erregende und später schädigende Wirkung der Laugen ist am meisten ausgesprochen bei der Natronlauge, weniger bei der Kalilauge und noch weniger beim Ammoniak. Stark erregend wirken Kalk-, Strontian- und Barytwasser und zwar ersteres am stärksten. Ebenso schädigen sie stark und zwar nahezu gleich stark, das Kalkwasser aber etwas mehr als die anderen.

Geringe, äquimolekulare Mengen von Säuren erhöhen im Anfang die Thätigkeit des Epithels und schädigen sie hinterher, und zwar am wenigsten die Phosphorsäure, mehr die Salzsäure und noch mehr die Schwefelsäure. Bei Anwendung gleicher Aequivalente dagegen (sogenannter Normallösungen) tritt die Salzsäure vor die Schwefelsäure, die Phosphorsäure behält ihren relativen Platz und rückt nur noch etwas weiter hinunter. Die Fettsäuren ordnen sich betreffs ihrer schädigenden Wirkung nach der Grösse ihres Molekulargewichtes. Nur tritt die Ameisensäure aus der Reihe heraus, da sie stärker wirkt als die Essigsäure.

Wie man also sieht, steht die chemische Beschaffenheit von verwandten Stoffen in inniger Beziehung zu ihrer physiologischen Wirkung, indem diese mit der Grösse des Molekulargewichtes in der Regel zunimmt, seltener abnimmt, ganz wie das Gleiche auch für die motorischen Nerven gilt. Diese gesetzmässigen physiologischen Erfolge kann man vorläufig noch nicht übersehen und wird wohl erst dann ein endgültiges Urtheil über sie abzugeben im Stande sein, wenn man den chemischen Bau und die chemischen Prozesse der lebenden Zelle näher kennt.

Zum Schlusse spreche ich meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Grützner, für die gütige Ueberweisung des Themas und die freundliche Unterstützung bei dieser Arbeit meinen innigsten Dank aus.

Universitäts-Buchdruckerei von Carl Georgi in Bonn.